

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 37 073 A 1**

⑥ Int. Cl. 7:
A 61 K 9/00

②1 Aktenzeichen: 198 37 073.3
②2 Anmeldetag: 17. 8. 1998
④3 Offenlegungstag: 23. 3. 2000

DE 198 37 073 A 1

⑦1 Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, 56567
Neuwied, DE

⑦4 Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑦2 Erfinder:
Asmussen, Bodo, Dr., 56170 Bendorf, DE;
Horstmann, Michael, Dr., 56564 Neuwied, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
US 41 97 289
US 41 28 445
US 31 764
EP 03 07 904 A1
EP 02 19 762 A1
New England Journal of Medicine,
289(1973),533-35;
DE-Patentanmeldg. 19822278.5;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Folienförmige Wirkstoffträger

⑤7 Ein folienförmiger Wirkstoffträger mit auf seiner Oberfläche aufbringbaren Partikeln eines wirkstoffhaltigen Substrates ist dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel mit der Oberfläche des folienförmigen Wirkstoffträgers in fester Verbindung stehen bzw. in diese eingebettet sind.

DE 198 37 073 A 1

DE 198 37 073 A 1

1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen folienförmigen Wirkstoffträger mit auf seiner Oberfläche aufbringbaren Partikeln eines wirkstoffhaltigen Substrats.

Im Mundbereich und auf dessen Schleimhäuten anzuwendende Darreichungsformen sind bekannt.

US 3,444,858 beschreibt Medikamentestreifen auf Basis eines gelatineartigen Materials.

Im Dokument "New England Journal of Medicine", Band 289, Seiten 533 bis 535, sind bereits 1937 Arzneimittel in Folienform beschrieben.

Aus DE-OS 24 49 865 sind Arzneimittelwirkstoffträger in Folienform bekannt, die nebeneinander unterschiedliche Wirkstoffe und Wirkstoffkonzentrationen enthalten.

EP 0 219 762 beschreibt eine wasserlösliche Folie aus Stärke, Gelatine, Glycerin und/oder Sorbit, die mittels eines Walzenauftragsverfahrens beschichtet wird. Dabei wird erwähnt, daß sich diese Darreichungsformen auch für chemische Reagenzien, Aromastoffe etc. herstellen lassen.

Die kanadische Patentanmeldung 492 040 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung folienförmiger Zubereitungen unter Einsatz eines Wirkstoffs, zusammen mit Gelatine oder Agar, Gluten, Carboxyvinylpolymer, mehrwertigem Alkohol, einem pflanzlichen Schleim, bzw. Wachs und Wasser.

Die EP 0 460 588 offenbart eine zur Herstellung folienförmiger Systeme geeignete Formulierung. Besonders vorteilhaft ist hierbei eine Zusammensetzung aus 20 bis 60 Gew.-% Filmbildner, 2 bis 40 Gew.-% Gelbildner, 0,1 bis 35 Gew.-% Wirkstoff und maximal 40 Gew.-% eines inerten Füllstoffs. Als Gelbildner wird unter anderen Stoffen Polyvinylalkohol genannt.

Nach DE-OS 36 30 603 ist es besonders vorteilhaft, eine flächenhafte Dosierungsform auf einem als Trennfilm ausgebildeten Trägermaterial dosisweise abziehbar aufzubringen.

US 4,128,445 und US 4,197,289 diskutieren mögliche technische Lösungen der Beladung von Trägermaterial mit Wirkstoffen. Beschrieben werden Beladungsverfahren in trockenem und feuchtem Milieu, welche eine gleichmäßige Verteilung von Wirkstoffen auf diesen Schichten zum Ziel haben oder auch auf elektrostatischem Wege erfolgen können.

US Re 31764 offenbart eine detaillierte Darstellung von Möglichkeiten zur tropfenförmigen Applikation pharmazeutischer Wirkstoffe auf flache Substrate. Dabei werden Mechanismen von piezoelektrischem Aufbringen der Wirkstoffe unter Zuhilfenahme elektrischer Felder beschrieben.

US 5,089,307 beschreibt einen heißsiegelbaren, eßbaren Film auf Basis von wasserlöslichen Polysacchariden, mehrwertigen Alkoholen und Wasser. Dabei werden jedoch nur Nahrungsmittelanwendungen, nicht aber Arzneianwendungen beschrieben. Aus US 5,714,007 ist die Beaufschlagung von Oberflächen pharmazeutischer Formulierungen mit pulverförmigen Wirkstoffen bekannt. Dabei wird mittels elektrostatischer Aufladung von Wirkstoffpartikeln bei entgegengesetzter Ladung des Arzneimittelträgers eine über Spannung, Polarität oder Dauer kontrollierte Wirkstoffbeladung ebenflächiger Schichten durchgeführt.

Die US 4,851,394 beschreibt eßbare Filme auf Basis von Glucoman und Glycerin als Hülle von Weichkapseln oder als beim Verzehr auflösbare Lebensmittelverpackungen.

Die US 5,232,704 offenbart orale Arzneiformen, bei welchen eine Auftriebskraft durch mittels Flüssigkeitszutritt erfolgende Gaserzeugung als Mittel einer verlängerten verweilzeit im Magen mit dem Ziel einer verlängerten Wirkungsdauer eingesetzt wird.

2

Die US 5,047,244 beschreibt folienförmige Systeme mit vorteilhaft zweischichtigem Aufbau aus einer wasserquellbaren Schicht und einem wasserunlöslichen Barrierefilm. Das Dokument berichtet über die Verwendung von Polymeren wie Polyethylenglycol, Einsatz von kolloidalem Siliciumdioxid, bioadhäsiven, z. B. carboxyfunktionellen Polymeren, Polyvinylalkohol und anderen Hilfsstoffen.

Die vorstehend beschriebenen Zubereitungen erfüllen jedoch nicht oder nur höchst unvollkommen die nachstehenden Forderungen an Arzneiformen der eingangs genannten Art. Diese Forderungen beinhalten:

- die Wirkstoffdosierung muß äußerst exakt und genau reproduzierbar zubereitbar sein;
- die fertige Arzneiform muß den Wirkstoff unveränderbar in Menge und Qualität enthalten und soll in gewünschter mechanischer Stabilität vorliegen;
- die Arzneiformen müssen den Wirkstoff in vorbestimmbarer Weise nicht unmittelbar und unkontrollierbar, sondern gleichmäßig über einen längeren Zeitraum an den Organismus abgeben;
- bei oraler Applikation muß die Verweildauer im Magen nach Maßgabe einer erwünschten Wirkungsdauer erhöht sein;
- die Auflösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Wirkstoff-Bestandteile soll erhöht sein;
- bei Verwendung von Folienstücken als fertige Arzneiform zur oralen Applikation sollen diese ihre flächenhafte Form behalten und eine vielfach bei gegossenen Folien zu erwartende Aufröllung vermeiden,

Diese Forderungen werden von den zum Stand der Technik genannten Systemen und Formulierungen nicht zufriedenstellend gelöst. Infolgedessen liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, einen folienförmigen Wirkstoffträger der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art anzugeben, welcher sowohl eine exakte und genau reproduzierbare Wirkstoffdosierung als auch eine exakte und genau reproduzierbare Wirkstoffabgabe in einer vorgesehenen Abgaberate ermöglicht und den Wirkstoff gegen vorzeitige Ablösung geschützt auf bzw. in einem mechanisch stabilen folienförmigen Wirkstoffträger enthält.

Die Aufgabe wird bei einem folienförmigen Wirkstoffträger der eingangs genannten Art mit der Erfindung dadurch gelöst, daß die Partikel des wirkstoffhaltigen Substrats mit diesem eine feste Verbindung aufweisen.

Dabei sieht eine Ausgestaltung der Erfindung vor, daß die Partikel mit Hilfe eines Lösemittels auf diesem fixiert sind.

Dabei erfolgt vorteilhaft die Verankerung der Partikel auf der Trägerfolie durch vorübergehende Wechselwirkung mit Feuchtigkeit oder Lösemitteldampf oder unter Einwirkung von Druck und/oder Temperatur.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung wird von der Maßnahme Gebrauch gemacht, daß durch Aufbringen einer weiteren folienförmigen Schicht eine Einkapselung der Arzneistoffpartikel erreicht wird.

Die Aufbringung dieser zusätzlichen Schicht kann durch Kalandrieren mit oder ohne Anwendung von Lösemittel oder Wärme erfolgen. Vorteilhaft kann auch durch die Verwendung schmelzbarer Partikel einer wirkstoffhaltigen Zubereitung deren Haftung auf bzw. in der Trägerschicht optimal verwirklicht werden. Bei dieser Ausgestaltung des folienförmigen Wirkstoffträgers ist es von erfindungswesentlicher Bedeutung, daß die weitere folienförmige Schicht wasserdampfdiffusibel ist. Dabei werden durch die aufgebrachte zweite folienförmige Schicht die oberflächlich auf einen Träger aufgetragenen Partikel zusätzlich geschützt und bei der Wahl einer geeigneten Folie die Abgaberate des

3

4

Wirkstoffs gesteuert, indem sich dabei vorherbestimmbare und insbesondere verzögerte Wirkstoffabgabecharakteristika einstellen lassen.

Wenn dabei die beiden zur Laminierung verwendeten Folien in der Randkontur aufeinander versiegelt werden, kann durch Einsatz gasbildender Komponenten z. B. in wässrigem Milieu das Laminat als gasgefüllter schwimmfähiger Beutel im Magen als gastroretentives System eingesetzt werden.

Eine weitere Verzögerung der Wirkstoffabgabe kann durch eine spezielle Ausgestaltung der Erfindung dadurch erreicht werden, daß in dem durch Gasentwicklung aufgeblähten Raum des Wirkstoffträgers wenigstens ein weiteres folienförmiges Gebilde enthalten ist, auf dessen Oberfläche wirkstoffhaltige Partikel vorhanden sind, die mit dem Gebilde eine feste Verbindung aufweisen.

Weiterhin können im Hohlraum des Wirkstoffträgers zusätzliche folienförmige Gebilde vorhanden sein, die als Hilfsstoffträger zur Gaserzeugung ausgebildet sind.

Die Verwendung des folienförmigen Wirkstoffträgers ist als Darreichungsform für kosmetische, pharmazeutische oder lebensmitteltechnische Produkte vorgesehen.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Erläuterung einiger in den Zeichnungen schematisch dargestellter Ausführungsbeispiele. Es zeigen:

Fig. 1 bis Fig. 6 im Schnitt und in der Seitenansicht unterschiedliche, jedoch ähnliche Ausführungen erfindungsgemäßer folienförmiger Wirkstoffträger.

Fig. 1 zeigt im Schnitt einen folienförmigen Wirkstoffträger (2), bestückt mit auf diesem fest verankerten Partikeln (1) eines wirkstoffhaltigen Substrats. Dabei kann von der Maßnahme Gebrauch gemacht sein, daß bei schwerlöslichen Arzneistoffen eine mikronisierte Form des Wirkstoffs bei Korngrößen von unter 50 µm, bevorzugt unter 5 µm, homogen auf der Oberfläche aufgebracht und unter Vermeidung von Agglomeration auf der Oberfläche fixiert wird. Dabei kann für den folienförmigen Arzneiträger eine leicht wasserlösliche Grundlage gewählt werden.

Fig. 2 zeigt eine andere Ausgestaltung des folienförmigen Wirkstoffträgers mit Wirkstoffteilchen (1), dem folienförmigen Träger (2) und einem weiteren aufkaschierten folienförmigen Träger (3).

Fig. 3 zeigt eine alternative Ausgestaltung des folienförmigen Wirkstoffträgers (2) mit mit dessen Oberfläche fest verbundenen Wirkstoffteilchen (1), der unter Ausbildung eines Hohlraumes (4) mit einer folienförmigen Schicht (3) überdeckt bzw. eingekapselt ist.

Nach der Fig. 4 bildet der folienförmige Wirkstoffträger (2) mit der ihn überdeckenden folienförmigen Schicht (3) einen Hohlraum (4), in welchem ein zusätzliches folienförmiges Element (2') mit auf dessen Oberfläche fixierten Wirkstoffpartikeln (1) eingelagert ist. Im Hohlraum (4) sind folienförmige Hilfsstoffträger (5, 6) zur Gaserzeugung vorgesehen. Für deren Aktivierung durch Zutritt von Feuchtigkeit ist die folienförmige Schicht (3) mit wasserdampfdiffusiblem Material ausgebildet. Der Wirkstoffträger (2) kann mit auf seiner Oberfläche fixierten Wirkstoffpartikeln bestückt sein.

Wie die Fig. 5 zeigt, ist eine weitere alternative Ausgestaltung der Vorrichtung nach der Erfindung mit einem folienförmigen Wirkstoffträger (2) und einer wasserdampfdiffusiblen Schicht (3) unter Ausbildung eines Hohlraumes (4) ausgebildet, in dem sich folienförmige Hilfsstoffträger (5, 6) befinden. Die Wirkstoffpartikel (1) sind auf den inneren Flächen der Schichten (2, 3) fixiert.

Fig. 6 zeigt die Vereinzelung eines aus den Schichten (2, 3) bestehenden, mit Wirkstoffpartikeln (1) bestückten Stranges unter Verwendung einer Trennvorrichtung (7). Die in

den Fig. 1 bis 6 gezeigten Arzneimittelträger (2, 2') bestehen aus Folie filmbildender Materialien wie beispielsweise Polyvinylalkohol, bevorzugt in teilhydrolysierte Form, bei der zwischen 1 und 20%, besonders bevorzugt 12% der Hydroxylgruppen durch Acetylgruppen ersetzt sind, Cellulosederivaten, Gelatine, Pullulan oder anderen Sacchariden, pflanzlichen Gummen und Polyvinylpyrrolidon. Weiter können zur Regulation der Auflösungseigenschaften mit Vorteil Zucker, Glucose, Sorbit, Polyethylenglycol und andere wasserlösliche Zusatzstoffe zugesetzt werden. Zusätze von bis zu 30 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz können die Benetzung zu den wirkstoffhaltigen Partikeln (1) verbessern.

Eine Zugabe von bis zu 40 Gew.-% eines Füllstoffs hebt die erfindungsgemäßen Vorteile nicht auf und eignet sich ebenfalls zur Moderation der Auflösungseigenschaften. Hierzu eignen sich ohne Anspruch auf erschöpfende Aufzählung Siliciumdioxid, Titandioxid, Calciumcarbonat, Calciumsulphat, Calciumphosphat, Talkum oder Mischungen dieser Stoffe. Zur Verbesserung der Akzeptanz können auch Aromen zugesetzt werden, die vorteilhaft eine tropfenförmige Innenphase in der Schicht bilden.

Weiterhin sind aromaunterstützende Stoffe wie Natriumsaccharinat, andere Süßstoffe, Salz oder Zuckerderivate zur Verbesserung des geschmacklichen Empfindens einsetzbar, wie z. B. auch niedermolekulare organische Säuren, beispielsweise Apfelsäure, Adipinsäure oder Zitronensäure. Weiterhin verbessern Stabilisatoren wie Antioxidantien die Lagerfähigkeit der anhaftenden Wirkstoffpartikel.

Diese können aus den weiter oben genannten Grundbestandteilen der Folie selbst, aber auch aus mehr lipophilen, z. B. wachs- oder harzartigen Anteilen bestehen.

Thermoplastische Komponenten, auch wasserlösliche Polymere wie Polyethylen, eignen sich zur Einbettung nach Aufbringung auf eine Trägerfolie.

In der Regel dürfen die Wirkstoffe selbst in reiner und gegebenenfalls mikronisierter Form auf einen Träger aufgebracht werden.

Die folienförmigen Produkte oder Vorprodukte weisen bevorzugt eine Dicke von 20 bis 300 µm auf; ihre Größe beträgt vorteilhaft 0,5 bis 8 cm².

Durch das erfindungsgemäße Aufbringen einer zweiten folienförmigen Schicht (3) auf einen Wirkstoffträger (2) können die oberflächlich aufgetragenen Partikel (1) geschützt und eingekapselt werden. Dies kann – je nach Grundmaterial, sowie Temperaturempfindlichkeit – durch Heißkalandrieren, Kleben unter Zuhilfenahme von Lösemitteln oder andere, dem Fachmann bekannte Techniken erfolgen.

Durch Weiterverarbeitung z. B. mittels Konturwalzen oder ähnliche formgebende Vorrichtungen kann das Folienlaminat eine gewünschte geometrische Kontur erhalten, beispielsweise eine zur Füllung in Kapseln geeignete Form. Damit lassen sich z. B. deutlich verzögerte Wirkstoff-Abgabecharakteristika erzielen.

Wenn zwei zur Laminierung vorgesehene Folien in der Randkontur miteinander versiegelt werden, können damit weitere besondere Wirkungen erreicht werden.

Einerseits kann damit eine extreme Verzögerung der Wirkstoffabgaberate verwirklicht werden, und andererseits kann das Laminat durch Einsatz gasbildender Komponenten im Innenraum einer als Beutel ausgebildeten erfindungsgemäßen Vorrichtung mit wasserdampfdiffusiblen Schichten als gastroretentives Therapeutikum im Magen- bzw. Intestinaltrakt eingesetzt werden.

Der folienförmige Wirkstoffträger nach der Erfindung ist vielseitig verwendbar, in industriellen Produktionsprozessen mit hohem Ausbringen bei moderaten Kosten herstellbar und löst in optimaler Weise die eingangs gestellte Auf-

DE 198 37 073 A 1

5

6

gabe.

Patentansprüche

1. Folienförmiger Wirkstoffträger mit auf seiner Oberfläche aufbringbaren Partikeln eines wirkstoffhaltigen Substrates, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Partikel mit der Oberfläche des folienförmigen Wirkstoffträgers in fester Verbindung stehen bzw. in diese eingebettet sind. 5
2. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel mit Hilfe eines Lösemittels auf diesem fixiert sind. 10
3. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel unter Einwirkung von Druck und/oder Temperatur auf diesem fixiert sind. 15
4. Folienförmiger Wirkstoffträger nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß seine mit wirkstoffhaltigen Partikeln angereicherte Oberfläche von einer weiteren folienförmigen Schicht überdeckt ist. 20
5. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere folienförmige Schicht wasserdampfdiffusibel ist. 25
6. Folienförmiger Wirkstoffträger nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden folienförmigen Schichten um die wirkstoffhaltigen Partikel einen geschlossenen Hohlraum ausbilden, der eine Gasfüllung umschließt. 30
7. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Gasfüllung das Produkt im Hohlraum enthaltener gasbildender, unter Einfluß von Feuchtigkeit, Temperatur und/oder Licht aktivierbarer Reagenzien ist. 35
8. Folienförmiger Wirkstoffträger nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß im Hohlraum wenigstens ein weiteres folienförmiges Gebilde enthalten ist, auf dessen Oberfläche wirkstoffhaltige Partikel vorhanden sind, die mit dem folienförmigen Gebilde eine feste Verbindung aufweisen. 40
9. Folienförmiger Wirkstoffträger nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß im Hohlraum folienförmige Gebilde enthalten sind, die als Hilfsstoffträger für Hilfsstoffe zur Gaserzeugung ausgebildet sind. 45
10. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Partikel eines schwerlöslichen Wirkstoffs in einer Korngröße unter 50 µm, vorzugsweise unter 5 µm, aufgebracht sind. 50
11. Verwendung des folienförmigen Wirkstoffträgers als Darreichungsform für kosmetische, pharmazeutische oder lebensmitteltechnische Produkte. 55

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

60

65

ZEICHNUNGEN SEITE 1

Nummer:

DE 198 37 073 A1

Int. Cl. 7:

A 61 K 9/00

Offenlegungstag:

23. März 2000

FIG.1

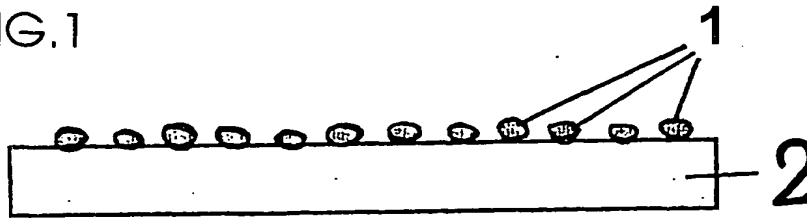


FIG.2

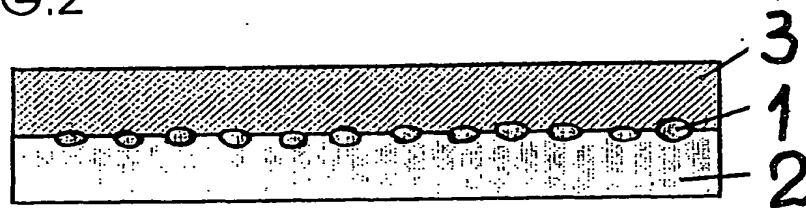
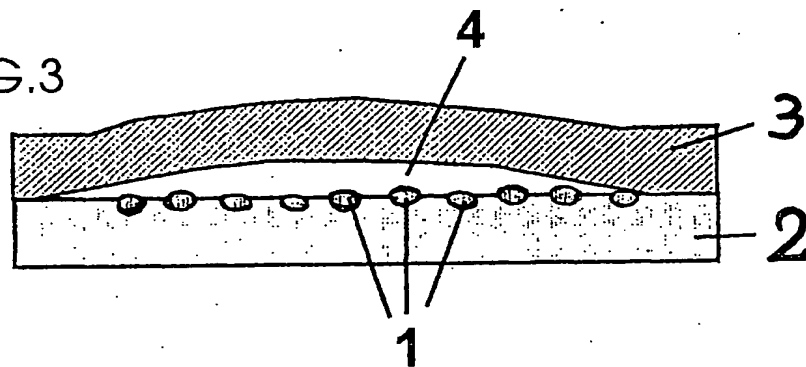


FIG.3



ZEICHNUNGEN SEITE 2

Nummer:

DE 198 37 073 A1

Int. Cl.⁷:

61 K 9/00

Offenlegungstag:

23. März 2000

